

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

92

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léopold MECZ

Né le 25 juin 1911, à Noua-Sulita (Roumanie)
Interne des Hôpitaux du Havre

Traitement

des

Infections urinaires à colibacilles
par l'Acide mandélique et ses dérivés

Président : M. MARION, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léopold MECZ

Né le 25 juin 1911, à Noua-Sulita (Roumanie)
Interne des Hôpitaux du Havre

Traitement

des

Infections urinaires à colibacilles
par l'Acide mandélique et ses dérivés

Président : M. MARION, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

A MONSIEUR EUGÈNE THURET

Pharmacien
Chevalier de la Légion d'honneur

Lui demandant de trouver ici l'expression de mon affection et de mon dévouement, et mes remerciements pour l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE ROUEN

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DU HAVRE

M. LE DOCTEUR LÉOPOLD LE NOUÈNE

Avec l'expression de ma sincère reconnaissance pour son amitié bienveillante et l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné.

M. LE DOCTEUR GAMBILLARD

M. LE DOCTEUR TESTARD

M. LE DOCTEUR POSTEL

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR MAURICE BOUILLÉ

Chirurgien des Hôpitaux du Havre
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a prodigué son enseignement et
m'a guidé par ses conseils ; qu'il veuille
bien accepter ce témoignage de ma recon-
naissance, de mon dévouement et de mon
respect.*

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR MARION

Professeur de Clinique Urologique
de la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Necker

*En témoignage de ma reconnaissance
pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant
de présider cette thèse.*

Traitement des Infections urinaires à colibacilles par l'Acide mandélique et ses dérivés

INTRODUCTION

Une pratique de dix-huit mois, que nous avons passés comme interne dans le Service du Dr Bouillié au Havre nous ont appris à connaître le grand nombre de colibacilloses urinaires. C'est l'affection la plus courante et la plus fréquente, parmi toutes les affections urinaires que l'on rencontre dans ce Service, lequel est le seul service urinaire des Hôpitaux du Havre.

Depuis six mois, nous avons appliqué à cette affection un traitement nouveau ; traitement qui a suscité à l'étranger, surtout en Amérique et en Angleterre des travaux considérables, c'est celui de l'acide mandélique, et de ses dérivés.

Ce nouveau produit introduit dans la pharmacopée, présente dans certaines conditions une action bactéricide très puissante, surtout pour le colibacille.

Près d'un millier de cas, où l'acide mandélique ou ses dérivés ont été employés, furent publiés dans la littérature américaine. Nous même possédons une

vingtaine d'observations où l'emploi d'un dérivé de l'acide mandélique, nous a donné des résultats très satisfaisants dans les colibacilloses urinaires. Les résultats obtenus dans l'ensemble par cette médication sont très intéressants, aussi, mérite-t-elle d'être davantage connue et employée plus souvent en France.

C'est cette étude que nous nous proposons de faire dans ce travail.

Nous allons donc, après un court historique, étudier successivement l'acide mandélique et ses dérivés, leur mode d'action, la conduite du traitement, leurs indications et contre-indications, et nous finirons par les résultats cliniques obtenus par ces produits en reproduisant d'abord les résultats publiés à l'étranger, ensuite les résultats obtenus dans le Service du D^r Bouillié.

CHAPITRE I

Historique.

Les premières constatations intéressantes qui ont conduit par la suite à des déductions thérapeutiques ont été faites en 1931 à la Clinique Mayo. A ce moment, A. L. Clark et H. F. Helinholz, expérimentaient aux Etats-Unis, le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie. Ces auteurs remarquèrent que les urines des sujets soumis à ce régime s'éclaircissaient très rapidement et devenaient stériles ; la grande majorité des malades guérissaient d'infections urinaires dont ils étaient porteurs antérieurement, quand du moins, ils ne présentaient pas d'obstacles au niveau des voies urinaires capables de favoriser et d'entretenir leur infection.

Ces faits, furent confirmés en 1933, par Fuller et Colebrok et par Robb. En 1934, Ph. Pagniez leur consacre un article dans « la *Presse médicale* ». Tous ces auteurs cherchent l'explication de ces guérisons, et pensent que ces résultats sont dus à l'acidité des urines.

De 1932 à 1934, Fuller, Colebrok, Wells, font de nouvelles recherches dans cet ordre de fait, et

montrent que, parmi les substances éliminées dans l'urine au cours du régime cétogène, l'acide β -hydroxybutyrique, est l'élément qui a une propriété bactéricide très nette, mais à condition que le pH urinaire reste au dessous de 5,3.

Ainsi, plusieurs étapes thérapeutiques furent franchies successivement :

1^o Le régime cétogène est d'abord institué, mais il est difficile à suivre et mal toléré par le malade. Il peut être employé comme nous le verrons plus loin, avec profit en tant qu'adjuvant du traitement mandélique, mais d'une façon moins sévère qu'utilisé tout seul ;

2^o Les auteurs eurent ensuite l'idée de faire absorber directement à leurs malades l'acide β -oxybutyrique, mais ce corps fut très difficile à administrer. Etant rapidement oxydé et détruit dans l'organisme, il se décompose en effet, dès la partie supérieure du tractus digestif et ne se retrouve pas dans les urines ;

3^o C'est alors que, M. L. Rosenheim, chercha un corps possédant les mêmes propriétés bactéricides que l'acide β -hydroxybutyrique, en étant à la fois moins toxique et plus stable. Weintrand, en 1894, démontra que l'acide lévulinique était éliminé sans être modifié, chez le chien. Mais l'expérimentant chez l'homme. Rosenheim, constata que cet acide n'avait chez lui qu'une action médiocre.

L'acide benzoylacétique, fut aussi employé sans résultat.

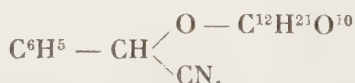
L'acide mandélique, dont il s'est servi ensuite, donna dans différents cas de colibacillose, des guérisons surprenantes, et c'est sur ce produit éliminé dans les urines sans changement (Scott, en 1881 et Knoop, en 1805) que Rosenheim fixa définitivement son choix.

CHAPITRE II

L'acide mandélique.

C'est un acide de la série aromatique, extrait des amandes. Cet acide appelé ainsi en 1878 par Filéti, est obtenu par l'action de l'acide chlorhydrique sur un glucoside cyano-génétique, l'amygdaline (Robiquet 1830), substance assez répandue dans la nature, que l'on trouve dans les différentes parties de certains végétaux : le *Prunus Padus*, les bourgeons du *Pyrus-Malus*, du *Sorbier*, les amandes des fruits à noyaux, et surtout, les amandes amères.

L'amygdaline :



traitée par l'acide chlorhydrique à chaud, donne du glucose, de l'ammoniaque et de l'acide phénylglycolique gauche ou acide mandélique.



C'est une poudre blanche, cristallisée, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther ; d'odeur de miel, de saveur très acide. C'est un acide chimiquement stable et non

toxique aux doses thérapeutiques (12 gr. par jour), non oxydé dans l'organisme, il est retrouvé intégralement dans les urines, qu'il rend bactéricide, à condition, toutefois, que le pH urinaire soit entre 5,5 et 5,0.

L'acide mandélique, administré *per os*, s'élimine dans les urines à une concentration assez forte pour avoir une action bactéricide nette, le maximum d'élimination se faisant deux heures après la digestion, pour disparaître en huit heures. Il est donc nécessaire, quand on formulera ce produit, de diviser la dose totale en plusieurs fois, afin que le malade garde ses urines fortement concentrées en ce produit.

In vitro, l'acide mandélique a une action bactéricide intense et n'est pas toxique chez le chien.

Rosenheim a montré que *in vitro* avec une concentration de 1 % d'acide mandélique 5 cmc. d'urine reste stérile si on ajoute 0 cmc. 1 d'une culture de colibacille, à condition que le pH soit de 5,3.

CHAPITRE III

Dérivés de l'acide mandélique.

Les inconvénients de ce nouveau produit, mal toléré par l'estomac (A.-W. Cubitt) firent susciter de nouvelles recherches sur les dérivés de l'acide mandélique, qui seraient doués à la fois de propriétés antiseptiques et de propriétés acidifiantes.

Le mandélate de soude fut d'abord employé ; mais il était intéressant de trouver pour neutraliser une base moins forte que la soude de façon à réduire au minimum l'acidifiant à employer. Or, la base ammoniacale, loin de produire l'alcalose, comme la soude provoque au contraire de l'acidose (Vénulet, Gœbel, Tislowitz).

Le mandélate d'ammonium est donc le produit de choix, étant à la fois doué de propriétés antiseptiques et acidifiantes, son emploi supprime dans un grand nombre de cas, celui du chlorure d'ammonium parfois mal toléré par l'estomac.

Son seul inconvénient réside dans le fait qu'il est hygroscopique et difficilement conservé en cachets ou en comprimés.

CHAPITRE IV

Posologie et conduite du traitement. Indications et contre-indications.

Dans nombreux articles qui ont paru, soit dans le *Lancet*, soit dans le journal *Of American Association*, il se dégage que l'acide mandélique donne surtout des meilleurs résultats dans les pyélites et cystites chroniques, qui ont résisté à toutes les autres formes de traitements.

Pour que ce traitement agisse, il faut non seulement, que les urines soient rendues acides à un pH voisin de 5, 3, mais encore que la concentration de l'acide mandélique soit dans un taux convenable. Inévitablement il faudra réduire la quantité de liquide absorbé par les malades. Cette médication sera donc difficilement acceptée par les fébricitants ; et pour ne pas risquer de léser le rein par une médication hyperacide ou de développer un état d'acidose, Rosenheim conseille dans les cas de pyélites et cystites aiguës de laisser passer la période fébrile et de calmer les douleurs par les alcalins ; ce n'est que lorsque la fièvre sera tombée ou au contraire per-

sistera depuis un certain temps qu'on sera autorisé d'employer la médication acide.

Dans les pyélites de la grossesse, ce traitement semble donner de moins bons résultats. Rosenheim voit la cause de cet insuccès dans l'obstacle des voies urinaires, que produit le fœtus arrivé à un certain degré de développement. Sur 13 cas de pyélites gravidiques, il n'eut que 3 guérisons. Par contre, la pyélite *post-partum* est très sensible à cette médication. L'acide mandélique n'a aucun effet toxique sur la grossesse et est compatible avec l'allaitement. Cette médication peut s'appliquer aux enfants. News et Réginald Wildson, rapportent une série de 36 cas de pyélonéphrite chez des enfants de 6 mois à 11 ans dont le pourcentage de guérison fut de 75 %. C'est d'ailleurs le même pourcentage que l'on trouve chez l'adulte, d'après le millier de cas traités et relevés dans la littérature médicale anglo-saxonne.

La méthode originale de Rosenheim consistait à donner 12 gr. d'acide mandélique par jour en solution combiné avec le bicarbonate de soude, pour éviter les nausées et troubles gastriques. De plus, pour rendre les urines nettement acides, et par conséquent, surtout bactéricides, il fallait ajouter 4 à 6 gr. de chlorhydrate d'ammoniaque. Helmholtz et Osterberg ont montré expérimentalement et cliniquement que l'excrétion de l'acide mandélique passait par un maximum deux heures après l'ingestion.

De là la nécessité de répartir la dose de l'acide mandélique tout au long de la journée. D'autre part,

ces mêmes auteurs ont vu que pour arriver à l'effet bactéricide, il fallait que, non seulement, le pH soit abaissé à 5,3 mais encore, que la concentration de l'acide mandélique dans les urines ne soit pas plus basse que 0,25 %.

Si on ne parvient pas à abaisser le pH, il faut augmenter la concentration de l'acide mandélique dans les urines, par conséquent, augmenter la dose journalière du médicament ou diminuer la quantité de liquide ingéré. En pratique, il faut prescrire au malade de ne pas boire plus d'un litre de liquide. Dans le but de simplifier la méthode, Rosenheim s'est servi du mandélate de sodium, Holling et Platt ont fait usage du mandélate d'ammonium, qui produit moins de nausées que le chlorure d'ammonium, et qui remplace ainsi ce dernier corps et l'acide mandélique.

A vrai dire, le mandélate d'ammonium est moins stable que l'acide mandélique, il est surtout plus hygroscopique et par conséquent difficile de le conserver en cachets ou en comprimés, mais l'ingéniosité des fabricants de spécialités pharmaceutiques a tourné la difficulté et il existe à l'étranger et en France des produits qui répondent parfaitement aux indications de cette méthode (1).

Le mandélate d'ammonium se donne à la dose de 12 gr. par jour en quatre fois, comme l'acide mandélique. Dans la plupart des cas l'usage de ce pro-

1. Nos expérimentations ont été réalisées au moyen du Mandélium, fourni par « Théraplix ».

duit dispense de donner en plus du chlorhydrate d'ammoniaque. Cependant, si on n'arrive pas à abaisser le pH d'une façon satisfaisante, il faut recourir à l'adjonction de ce médicament.

Chez les enfants, News et Wilson ont établi la posologie suivante :

Enfants jusqu'à 6 mois.....	2 gr. par jour
— 6 mois à 2 ans.....	2 à 4 —
— 2 mois à 5 ans	4 à 6 —
— 5 mois à 12 ans	6 à 9 —

Généralement, au bout de sept à dix jours, on arrive à la stérilisation des urines. Il est prudent de maintenir ce traitement quelques jours après la disparition des bacilles, sans pour cela excéder la durée de vingt et un jours. Dans les cas rebelles on peut également faire des lavages de vessie avec des solutions d'acide mandélique à 2 % neutralisé partiellement par un alcalin.

Afin de contribuer à l'abaissement du pH urinaire, il est bon que le malade évite de manger trop de fruits ou de légumes, à cause de leur tendance à rendre les urines alcalines. La recherche du pH urinaire est un des temps importants du traitement.

Pour mesurer le pH urinaire nous possédons deux méthodes :

1^o Procédé électrométrique : la mesure du pH se réduit à la mesure d'une différence de potentiel entre une électrode d'hydrogène de référence et la solution de concentration des ions hydrogènes à mesurer.

2^o Procédé colorimétrique : de précision moindre, cependant suffisante pour les mesures courantes, est le plus employé, à cause de sa simplicité. Le principe est le suivant : un certain nombre de substances colorantes changent graduellement de teinte en fonction du pH, par exemple le rouge de phénol :

Rouge est égal pH 8
Jaune est égal pH 6,6

Si l'on a donc soin d'établir une échelle colorimétrique étalon, on peut en ajoutant dans des conditions déterminées quelques gouttes de colorant dans la substance, dont on veut connaître le pH, déterminer celui-ci en comparant la coloration obtenue avec celle des tubes de l'échelle étalon.

Pour simplifier ces recherches les produits spécialisés possèdent un papier réactif, qui change ou non de couleur suivant que le pH est supérieur ou inférieur à 5,3.

Le traitement par l'acide mandélique et ses dérivés vise uniquement l'antisepsie des voies urinaires, aussi pendant son emploi si la colibacillurie est liée à des troubles entéro-colitiques (syndrome entéro-rénal de Heitz-Boyer), on continuera le traitement intestinal : régime, désinfectants, antispasmodiques et laxatifs.

CHAPITRE V

Résultats cliniques.

Nous citerons d'abord les résultats publiés à l'étranger au cours des colibacillooses chez l'adulte, chez les enfants et au cours de la grossesse.

D'une façon générale, l'acide mandélique et ses dérivés ont été employés au cours de toutes les infections urinaires, mais il semble bien qu'il n'a d'action élective que sur le colibacille. Les cas où la flore colibacillaire est pure, sont ceux qui réagissent le mieux à ce traitement.

Des résultats moins intéressants ont été obtenus, quand il s'agissait de staphylocoque, de protéus, de pyocyanique ; Lyon et Dunlop, ont obtenu dans ces cas des guérisons allant de 20 à 50 %.

Ces deux auteurs rapportent 13 succès dans 16 cas traités, alors que le colibacille était en jeu ; dans 5 cas, au cours d'infection chronique, dans 7 au cours d'infection subaiguë et dans 4, en période aiguë. Dans 13 cas favorables la stérilité a été obtenue entre cinq et dix jours. Chez un des malades qui n'eût aucune amélioration, on ne put faire descendre le pH au-dessous de 7,8.

Cook, Buchtel, Dolaq, après avoir traité plus de 100 malades, obtiennent une guérison dans 80 % avec urines stériles ; ils font remarquer que l'administration d'acide mandélique ne doit pas empêcher d'instituer le traitement étiologique. Dans les 20 % où ce traitement avait échoué, la radiographie simple ou l'urographie ont mis en évidence l'existence de causes mécaniques ou autres surajoutées ; ainsi, des ptoses rénales, des hydronéphroses, des lithiases rénales ou urétrales, des rétrécissements de l'urètre, etc...

Holling, Schœff, Long et Platt, publient un pourcentage analogue de guérison.

Russel, Winkinson, guérissent 3 pyélonéphrites de la grossesse, et Manson Bahr eut un très bon résultat dans une pyélite gravidique.

Tool rapporte un très bon résultat chez un asthmatique ayant de la colibacillurie.

Alexander, rapporte son auto-observation ; après échec de l'hexaméthylènetétramine, du citrate, du bicarbonate, de l'acétate de soude, du pyridium, le mandélate de sodium amène la guérison.

Plus récemment, en novembre 1936, Rosenheim, Camb et Lond consacrant un très important mémoire au traitement des infections urinaires par le mandélate d'ammonium, donnent 70 guérisons sur 98 malades traités.

Ces auteurs ont noté qu'en arrêtant précocement le traitement, la colibacillurie réapparaît et soulignent la nécessité de recommencer du moins un certain temps, l'administration d'acide mandélique.

Tout dernièrement, Dalsace dans le Service de Gouverneur, a essayé cette médication et publie 18 cas favorables ; les observations sont instructives, car les infections traitées étaient demeurées rebelles aux médications habituelles.

OBSERVATIONS

Les malades que nous avons à soigner, pendant la période du 1^{er} mai au 30 octobre 1936, atteints de colibacilloses urinaires ont tous subi le même traitement.

Après un examen clinique des malades, nous avons pratiqué pour chaque malade, une prise d'urine aseptique, un examen du pH.

En présence de chaque pyurie à colibacille, nous avons soumis ces malades :

1^o AU RÉGIME.

a) suppression des hydrates de carbone, pain, pâtes, féculents, fruits, légumes) ;

b) réduction des liquides, en permettant au malade d'absorber un litre de liquide par jour.

2^o ADMINISTRATION DE MANDÉLATE D'AMMONIUM.

Une ampoule buvable de 5 cnc. contenant 3 gr. de mandélate d'ammonium, à 8 heures, à 12 heures, à 16 heures et à 20 heures, et après les repas.

Sur 21 cas, nous n'eûmes besoin de recourir à la

médication acidifiante par le chlorure d'ammonium que trois fois, le pH urinaire restant après trois jours de traitement supérieur à 5,3.

Dans 2 cas enfin, nous n'avons obtenu aucun succès thérapeutique, les urines restant troubles après douze jours de traitement ; dans un des deux cas il s'agissait d'une hydronéphrose (la femme refusa l'intervention chirurgicale), l'autre cas ne présentait aucune obstruction urinaire.

Nous eûmes recours dans ce cas à 12 lavages de vessie avec une solution de mandélate d'ammonium à 2 %, on injectait 100 cmc. par séance. A la suite de ce traitement, les urines devenaient claires, et une nouvelle prise d'urine aseptique démontre la disparition de la pyurie et du colibacille.

Nous attirons l'attention à cette occasion que l'action de l'acide mandélique est nulle quand il y a l'obstruction urinaire.

Et nous rappelons ici une observation analogue à la nôtre rapportée par Riches, où la guérison fut d'ailleurs obtenue par l'acide mandélique, après l'intervention chirurgicale. Dans notre cas nous ne pûmes pas faire l'épreuve car la malade sortit sur sa demande, refusant l'intervention chirurgicale.

Rosenheim, cite un cas analogue et insiste à ce sujet sur la difficulté du traitement de la pyélite de la grossesse où la compression joue souvent un rôle.

Laissant de côté ces deux cas, nous résumerons brièvement l'observation des 19 autres malades qui nous occupent, à noter qu'il s'agissait toujours de

malades du sexe féminin, nous n'avons eu pendant cette période de six mois, aucun malade homme atteint de colibacillose urinaire.

Nous grouperons dans une première catégorie, 12 malades, habitués du Service, atteints de colibacillose chronique ; ils avaient déjà subi au cours de leur séjour antérieur différents traitements, et revenaient parce que leurs urines étaient troubles et avaient de la cystite.

Le traitement chez ces 12 malades, n'excéda pas quinze jours.

Chez tous, on avait trouvé au début, de la pyurie avec colibacille ; un nouvel examen après quinze jours de traitement montre que les urines étaient stériles.

Chez 2 de ces malades, nous étions obligés de recourir à l'administration de chlorure d'ammonium, le pH chez une, étant de 6,8, chez l'autre de 6,7, après trois jours de traitement. A la suite du traitement combiné, les urines étaient devenues stériles comme chez les autres malades au bout de quinze jours.

Nous avons recommandé à leur sortie de l'hôpital, à ces malades, de recommencer le traitement chez eux à raison de deux jours par mois pendant six mois.

Dans 5 autres cas, il s'agissait de pyélonéphrite aiguë à colibacilles, dont trois malades atteints antérieurement de colibacillose urinaire, et qui avaient déjà présenté à deux ou trois reprises des poussées aiguës, chez les deux autres, il s'agissait au moins en apparence d'accidents primitifs, et les malades déclaraient

n'avoir jamais eu de cystite, ni d'avoir eu des urines troubles.

Nous avons soumis ces malades au repos complet, régime hydrolacté, calmants (laudanum) et urotropine et n'avons commencé le traitement mandélique qu'au bout de deux jours de repos complet et thérapeutique sus-indiquée.

Dans ces cas la médication agissait également sur les signes fonctionnels au bout de cinq à six jours au maximum, la température revenait à la normale, la pollakiurie et nicturie disparaissaient. Nous pouvons dire qu'à la suite du traitement, les malades furent soulagés rapidement et nous obtenions la disparition du colibacille des urines en douze jours.

Dans nos deux dernières observations, il s'agit dans le premier cas d'une colibacillose constatée chez une malade qui entra dans le Service pour contusions, à la suite d'un accident d'auto.

La malade se plaignait avant tout d'une douleur dans la région lombaire. Elle n'avait jamais souffert auparavant. Ses urines étaient normales ne contenant ni sang, ni pus, ni bacilles.

Une radiographie pratiquée fut nulle. Au bout de deux semaines, la malade accusait des brûlures à la fin de la miction, en même temps que ses urines devenaient troubles.

Un nouvel examen cyto-bactériologiques des urines montre cette fois-ci :

Pyurie avec colibacillurie.

PH des urines 7,2,

Nous avons soumis cette malade au traitement mandélique et chlorure d'ammonium et il fallut un traitement de vingt-cinq jours pour arriver à la stérilisation des urines.

Mais trois semaines après, elle fit une récurrence, nous la soumîmes au même traitement et nous obtenions cette fois une stérilisation des urines au bout de huit jours.

Chez cette malade, d'ailleurs, nous n'obtenions pas de pH à 5,3 sans adjonction du chlorure d'ammonium.

Notre dernière malade fit une récurrence également un mois après le traitement, avec disparition du colibacille après un nouveau traitement.

Nous avons cité ces deux dernières observations car, nous avons eu l'occasion de revoir les autres malades qui ne présentèrent pas de récurrence.

L'avant-dernière malade, enfin, qui nous occupe est intéressante d'ailleurs au point de vue étiologique, car nous voyons l'apparition d'une colibacillose urinaire à la suite d'un traumatisme.

Ainsi de tous les résultats publiés, nous pouvons déduire que la guérison s'obtient surtout dans les cas de colibacillurie, dans une proportion qui va suivant les auteurs entre 60 et 80 %.

CONCLUSIONS

Ayant le recul de plusieurs années de traitement par l'acide mandélique et ses dérivés, et assez d'éléments en main, nous pouvons juger de la valeur de cette nouvelle thérapeutique.

Cette thérapeutique mérite de prendre place parmi les médications anticolibacillaires ; étant d'une efficacité supérieure à celles préconisées jusqu'à ce jour, l'acide mandélique et ses dérivés doivent entrer dans la pratique. Ils seront à la fois pour le médecin et le malade d'un grand secours dans le traitement des colibacilloses, si souvent décourageant.

Ce traitement comprend plusieurs temps importants :

Un examen clinique complet avec examen cyto-bactériologique des urines prélevées aseptiquement, la connaissance du pH urinaire.

On doit s'efforcer de dépister par radiographie simple ou par urographie ou pyélographie, qu'il n'existe pas d'obstruction urinaire, l'action étant nulle dans ces cas ; il convient donc d'instituer en premier lieu un traitement étiologique.

De plus, comme la colibacillrose est une infection

à point de départ intestinal, et comme l'acide mandélique n'agit que sur les urines, il faut instituer une médication intestinale (purgatifs, régime, désinfectants).

Les résultats de cette thérapeutique sont très encourageants, puisqu'ils varient entre 60 et 80 % de guérisons.

Le mandélate d'ammonium antiseptique et acidifiant est donc une heureuse adaptation du régime cétogène trop difficile à mettre en pratique pour pouvoir être employé d'une manière courante.

Vu : le Président de la thèse
MARION.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur,
l'Inspecteur de l'Académie,
G. RIMEY.

BIBLIOGRAPHIE

- Rosenheim (W. L.).* — L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires (Lancet, 1935, I, 1032).
- L'acide mandélique (Lancet, 1935, II, 741).
- Lyon (D. M.) et Dunlop (D. M.).* — L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires (Brit. Med. J. 1935, II, 1096).
- Alexander (F. W.).* — Le mandélate de sodium dans les cystites chroniques (Lancet, 1936, I, 391).
- Manson Bahr (P. H.).* — Thérapeutique par l'acide mandélique (Brit. Med. J., 1936, I, 439).
- Riches (E. W.).* — Traitement d'une hydronéphrose par l'acide mandélique (Brit. Med., J., 439 et Lancet, février 1936, 483).
- Winkinson (R.).* — Thérapeutique par l'acide mandélique (Brit. Med. J., 1936, 439 et Lancet, 1936, I, 483).
- Tool (C. P.).* — Asthme (avec bacillurie) traité par l'acide mandélique (Brit. Med. J., 1936, I, 640).
- Holling (H. F.).* — L'acide mandélique et le mandélate d'ammonium dans le traitement des infections urinaires (Lancet, 1936, I, 769).
- Holling (H. F.), Cheff, Lond et Platt.* — Traitement des infections urinaires par le mandélate de sodium (Lancet, 1936, I, 769).
- Helmholz (H. F.).* — Efficacité de l'acide mandélique dans le traitement de la stiaze et des infections urinaires (Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1936, II, 231).

- Gruickshank (N.)*. — Traitement des infections urinaires (Brit. Med. J., 1936, II, 599).
- Plichet (A.)*. — Le traitement des infections urinaires par l'acide mandélique et le mandélate (Presse Médicale, 28 octobre 1936, p. 1695).
- Rosenheim (M. L.)*, *Camb (M. B.)* et *Lond.* — L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires (Lancet, 1936, II, 1083).
- News (G. H.)*, *Lond*, *Wilson (R.)* et *Mc Gill*. — L'acide mandélique dans le traitement de la pyélite de l'enfance (Lancet, 1936, II, 1087).
- Carrol (G.)*, *Lewis (R.)*, *Kappel (L.)*. — L'acide mandélique, antiseptique urinaire. Etude clinique (J. Amer. Med. Assoc., 28 novembre 1936).
- Cook (E. N.)* et *Butchel (H. A.)*. — L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires (J. Amer. Med. Assoc., 28 novembre 1936).
- Dolan (L. P.)*. — Expériences avec le mandélate d'ammonium dans les infections urinaires (J. Amer. Med. Assoc., 28 novembre 1936).
- Helmholz (H. F.)* et *Osterberg (A. E.)*. — Marche de l'excrétion et pouvoir bactéricide de l'acide mandélique dans l'urine (J. Amer. Med. Assoc., 28 novembre 1936).
- Jomain (J.)*. — Une nouvelle thérapeutique de l'infection urinaire, l'acide mandélique et ses dérivés (Annales Médico-Chirurgicales, décembre 1936).
- Clark (A. L.)* et *Bigsby (F. L.)*. — Le traitement des infections de l'arbre urinaire par le régime cétogène et par l'acide mandélique (J. of Urology, J., 1937).
- Mackenzie (E. K.)*. — L'acide mandélique dans les infections urinaires (Brit. Med. J., 28 février 1937).
- Rosenheim (M. L.)* et *Riches (E. W.)*. — Discussion sur les antiseptiques rénaux y compris les mandélates de sodium et d'ammonium (Proc. R. Soc. Med., 1937, n° 4, 501).

- Plichet (A.).* — Le traitement des infections urinaires par l'acide mandélique et ses dérivés (Presse médicale, 3 mars 1937).
- Dalsace (R.).* — Un nouvel antiseptique urinaire, l'acide mandélique (Presse médicale, 31 mars 1937).
- Hubly (J.-W.) et Macon (J.-C.).* — La thérapeutique à l'acide mandélique : complément des soins post-opératoires de la vessie (Proceed. Staff. Meet. Mayo Clin., 1931, I, 233).
- Duvergey (H.).* — L'acide mandélique et ses dérivés dans le traitement des infections urinaires (Gazette des Hôpitaux, 19 juin 1937).
- Schmick.* — Recherches sur l'action de l'acide mandélique, dans la pyurie chez les enfants (Klinische Wochen. 7 août 1937).
- Ryntschak.* — Traitement de l'infection urinaire par l'acide mandélique (Med. Klin., 13 août 1937).
- Cook (E. N.).* — L'acide mandélique dans le traitement des infections des voies urinaires (Minnesota med., août 1937. 20).
- Helmholz (H.-F.).* — Acide mandélique et sulfanilami de (J. Amer. Med. Assoc., 25 septembre 1937).
- Walther (H.-W.-E.).* — Antiseptie urinaire. Revue historique et état actuel (J. Amer. Med. Assoc., 25 septembre 1937).
- Dietrich (H.-F.).* — Le mandélate de sodium comme antiseptique urinaire (Amer. J. Diseases Child., septembre 1937).
- Hortolomei (N.).* — Quelques données nouvelles dans le traitement de la colibacillose urinaire chronique (Romania Medicala, 1^{er} octobre 1937).
- Jeanbrau (E.).* — Note sur les colibacilloses urinaires (Langue-don Médical, octobre 1937, t. XX, n° 10).
- Caperau (L.).* — Traitement des colibacilloses urinaires par l'acide mandélique (Thèse Bordeaux, novembre 1937).